

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Sunčica Krauz

**RESPIRATORNE INFEKCIJE U
STROJNO VENTILIRANIH BOLESNIKA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Sunčica Krauz

**RESPIRATORNE INFEKCIJE U
STROJNO VENTILIRANIH BOLESNIKA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Dubravka Ivić, dr. med.

Rad ima 36 listova i 14 tablica.

Predgovor radu

Zahvaljujem svojoj metorici, doc. prim. dr. sc. Dubravki Ivić, dr. med. na prijedlozima i savjetima pri odabiru teme, trudu i usmjeravanju tijekom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada, bez čije pomoći i angažiranosti to ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem i prof. Kristini Kralik na pomoći u izradi diplomskog rada.

Neizmjereno hvala i mojoj obitelji, dragim prijateljima na ljubavi, motivaciji i bezuvjetnoj podršci tijekom svih proteklih godina studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.1.1. Incidencija.....	1
1.1.2. Etiološki uzročnici	2
1.2. Patogeneza	3
1.3. Rizični čimbenici.....	3
1.3.1. Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati	4
1.3.2. Rizični čimbenici na koje se može utjecati	4
1.4. Dijagnoza.....	4
1.4.1. Centri za kontrolu i prevenciju	5
1.4.2. Klinički pristup dijagnozi	5
1.4.3. Bakteriološki pristup dijagnozi	6
1.5. Terapija.....	7
1.5.1. Empirijska terapija	7
1.5.2. Etiološka terapija	8
2. HIPOTEZA	9
3. CILJEVI RADA	10
4. ISPITANICI I METODE	11
4.1. Ustroj studije.....	11
4.2. Ispitanici	11
4.3. Metode	11
4.4. Statističke metode.....	12
5. REZULTATI.....	13
6. RASPRAVA.....	22
7. ZAKLJUČAK	28
8. SAŽETAK.....	29

9. SUMMARY	30
10. LITERATURA.....	31
11. ŽIVOTOPIS	36

POPIS KRATICA

VAP	upala pluća povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. <i>ventilator associated pneumonia</i>)
VAT	traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (engl. <i>ventilator associated tracheobronhitis</i>)
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
MV	mehanička ventilacija (engl. <i>mechanical ventilation</i>)
BD	bolesnički dani
MDR	multi rezistentni (engl. <i>multidrug resistance</i>)
ET	endotrahealni tubus
ARDS	akutni respiratorni distresni sindrom (engl. <i>adult respiratory distress syndrome</i>)
CDC	Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
TA	trahealni aspirat
CPIS	klinički pokazatelj plućne infekcije (engl. <i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>)
BAL	bronhoalveolarna lavaža (engl. <i>bronchoalveolar lavage</i>)
PBS	uzimanje materijala pod nadzorom bronhoskopa zaštićenog četkicom (engl. <i>protected specimen brush</i>)
CFU/mL	broj kolonija po mililitru (engl. <i>colony-forming units per milliliter</i>)
IDSA	engl. <i>Infectious Diseases Society of America</i>
ATS	engl. <i>American Thoracic Society</i>
sTREM-1	engl. <i>soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
CRP	C-reaktivni protein

PTC	prokalcitonin
ESBL	beta-laktamaze prošireng spektra
BA	bronhalni aspirat
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
SOFA	engl. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SAPS II	engl. <i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
KBC	Klinički bolnički centar
SŽS	središnji živčani sustav
SIMV	sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (engl. <i>Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation</i>)
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
MMV	minutna mandatorna ventilacija (engl. <i>Mandatory Minute Ventilation</i>)
ICU	jedinica intenzivne njege (engl. <i>Intensive care unit</i>)
CNS	središnji živčani sustav (engl. <i>Central nervous system</i>)

1. UVOD

Respiratorne infekcije koje nastaju kod strojno ventiliranih bolesnika uključuju infekcije donjeg respiratornog sustava, VAP i VAT (1). Te infekcijske komplikacije dodatno pogoršavanju tijekom liječenja kritičnih bolesnika pridonoseći produljenom MV-u i duljem zadržavanju tih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Rano prepoznavanje i primjena odgovarajuće antimikrobne terapije mogu povoljno utjecati na ishod liječenja kritično oboljelih te pridonijeti smanjenju ukupnih troškova liječenja (2).

Glavni problem u liječenju i dijagnozi tih respiratornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika predstavlja nedostatak točnog i objektivnog dijagnostičkog testa, što rezultira različitim definicijama i epidemiološkim podacima (3).

1.1. Epidemiologija

1.1.1. Incidencija

Respiratorne su infekcije najčešće bolničke infekcije kod bolesnika koji zahtijevaju strojnu potporu (4). Procjenjuje se da se VAP pojavljuje kod 9 do 27 % svih bolesnika na MV-u, pri čemu je najveći rizik pojave tijekom rane hospitalizacije (5). U posljednjih nekoliko godina zabilježen je stalan pad stopa VAP-a u Sjedinjenim Američkim Državama, izvještavajući o incidenciji od 0 do 5,8 na 1000 bolesničkih dana u različitim JIL-ovima. Nije jasno je li to smanjenje incidencije VAP-a rezultat poboljšanih preventivnih mjera ili neprijavljivanja (6). Atributivnu smrtnost VAP-a teško je procijeniti upravo zbog postojanja životno ugrožavajućeg stanja kod bolesnika koji zahtijevaju MV (7). Prijašnje studije izvješćuju o atributivnoj smrtnosti VAP-a u rasponu 30 do 50 %. Zahvaljujući provedbi mjera preventive strategije, tijekom godina smanjila se atributivna smrtnost VAP-a te se (odnedavno) procjenjuje da iznosi od 9 do 13 % (5). U retrospektivnoj kohortnoj studiji Rello J. i suradnika iz 2010. godine., strojno ventilirani bolesnici s VAP-om u odnosu na bolesnike bez respiratorne infekcije imali su dulji boravak u bolnici (od 6 do 25 dana) i trajanje MV-a (do 11 dana), što je uzrokovalo dodatne troškove liječenja u rasponu 12,000 do 40,000 američkih dolara po epizodi VAP-a (8). VAT se javlja kod 1,4 do 19 % kritičnih bolesnika koji zahtijevaju invazivni MV. Vjeruje se da je VAT prijelazno stanje između kolonizacije donjeg

respiratornog sustava i nastanka VAP-a (9). U metaanalizi utjecaja antimikrobne terapije kod bolesnika s VAT-om, Craven DE. i suradnici utvrdili su da od 10 do 30 % bolesnika s VAT-om napreduje u VAP, što rezultira povećanim morbiditetom, ali ne i smrtnošću (10).

Upala sluznice donjih dišnih puteva s povećanim stvaranjem sputuma kod bolesnika s VAT-om nepovoljno utječe na ishod strojno ventiliranih bolesnika jer je često povezana s neuspjehom ekstubacije i otežanim odvajanjem od respiratora, što u konačnici rezultira produljenim trajanjem MV-a i duljim zadržavanjem u JIL-u (9).

1.1.2. Etiološki uzročnici

Uzročnici respiratornih infekcija kod imunokompetentnih bolesnika većinom su različite bakterije, a rijetko su izazvane gljivama ili virusima (11).

Gram negativne bakterije najčešći su uzročnici VAP-a i VAT-a, a od MDR mikroorganizama najčešće su izolirani *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* i *Acinetobacter baumannii* (12). Prevalencija MDR patogena varijabilna je između i unutar zemalja, bolnica i JIL-ova (13). Bolesnici koji su bili hospitalizirani dulje od 2 dana u posljednjih (proteklih) 90 dana, koji su boravili u bolnici dulje od 5 dana, primali intravensku terapiju, bili podvrgnuti hemodijalizi unutar 30 dana, s kroničnom ranom ili pod imunosupresivnom terapijom, predisponirani su za razvoj infekcija uzrokovanih MDR bakterijama (11).

Tradicionalno, prema vremenu pojavljivanja ili u odnosu na duljinu hospitalizacije prije nastanka infekcije, VAP se dijeli na rani (manje od 5 dana) i kasno nastali VAP (više od 5 dana). Rani VAP izazivaju uzročnici koji su osjetljivi na većinu antibiotika, dok kasno nastali VAP izazivaju MDR uzročnici (6). Uzročnici rano nastalog VAP-a jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i meticilin osjetljiv *Staphylococcus aureus* te antimikrobno osjetljive crijevne Gram negativne bakterije, uključujući *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* i *Serratia marcescens* (14). *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium*, koagulaza-negativan *Staphylococcus aureus* i *Neisseria spp.* bakterije su koje iz orofarinksa aspiracijom mogu dospjeti u donje dišne puteve i izazvati infekciju kod imunokompromiranih bolesnika (11).

1.2. Patogeneza

Prema patogenetskom mehanizmu nastanka, bolničke infekcije dijele se na egzogene i endogene infekcije. Egzogene infekcije nastaju neposrednim prijenosom uzročnika iz okoline u tkiva (primarne) ili im prethodi kolonizacija s kasnijim širenjem uzročnika u krv i organe (sekundarne). Endogene infekcije nastaju kada bakterije koje normalno naseljavaju kožu i sluznice (komezali bolesnika) dospiju u sterilne prostore (sluznice donjih dišnih puteva, likvor, urin, krv) te izazovu upalu (15).

U donjim dišnim putevima strojno ventiliranih bolesnika odvija se kontinuirana borba između broja, vrste i virulencije uzročnika i obrambenih mehanizama domaćina. Ishod za pojedinog bolesnika može biti kolonizacija ili respiratorna infekcija od VAT-a do VAP-a (16).

Prisutnost je ET-a kod strojno ventiliranih bolesnika vrlo bitan čimbenik za razvoj respiratorne infekcije. Umjetni dišni put slabi i onemogućuje prirodne obrambene mehanizme (koči refleks kašlja, mehanički oštećuje sluznicu traheje, smanjuje cilijarno čišćenje sluznice) i time omogućuje nakupljanje kontaminiranog orofaringealnog sekreta oko kafa (manžete) ET-a (17). Zagađeni orofaringealni sekret, prateći hidrostatski tlak, biva aspiriran u donje dišne puteve, što je najčešći put nastanka respiratorne infekcije (18). Dodatno, biofilm koji se razvija oko ET-a predstavlja stalan izvor bakterija. Bakterije se oslobađaju iz biofilma aerosolom tijekom MV-a ili puknućem biofilma prilikom čišćenja dišnih puteva (aspiracija sekreta) (19). Dođe li do zamjene normalne bakterijske flore virulentnijim mikroorganizmima, izvori patogenih uzročnika mogu biti okolne anatomske strukture, poput želuca, sinusa i nazofarinksa (5). Manje su uobičajeni putevi nastanka infekcije inhalacija bakterija preko kontaminirane medicinske opreme ili njihovo hematogeno širenje u pluća (20). Životno ugrožavajuća osnovna bolest, komorbiditet i pothranjenost dodatno pogoduju razvoju infekcija kod strojno ventiliranih kritičnih bolesnika (17).

1.3. Rizični čimbenici

Rizične čimbenike koji doprinose razvoju bolničkih infekcija možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive, ovisno o tome je li na njih moguće utjecati. Čimbenici na koje možemo utjecati obuhvaćeni su strategijom preventivnih mjera (11).

1.3.1. Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati

Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati potječu ili od bolesnika (endogeni) ili su povezani s postupcima liječenja (egzogeni). Čimbenici, odnosno stanja svojstvena bolesniku, uključuju dob preko 60 godina, muški spol, postojeće plućne bolesti, ARDS, besvjesno stanje, imunosne bolesti, traumu glave i zatajenje vitalnih organa. Kirurški zahvat, praćenje intrakranijalnog tlaka, reintubacija i prijevoz izvan JIL-a čimbenici (stanja) su povezani s postupcima intenzivnog liječenja (20).

1.3.2. Rizični čimbenici na koje se može utjecati

Endotrahealna intubacija i MV preduvjeti su za razvoj respiratorne infekcije (11). Rizik za razvoj VAP-a iznosi 3 % po danu tijekom prvog tjedna mehaničke ventilacije, 2 % po danu MV-a tijekom drugoga tjedna te 1 % po danu u trećem i ostalim tjednima MV-a (21).

Izbjegavanje invazivnog MV-a, endotrahealne intubacije, reintubacije i duboke i dugotrajne sedacije dokazano smanjuje trajanje strojne potpore i učestalost VAP-a kod kritičnih bolesnika. Provođenjem kontinuirane subglotičke aspiracije smanjuje se nakupljanje i curenje sekreta oko balončića (manžete) ET-a. Ostali su dokazano korisni postupci održavanje i poboljšanje fizičkog statusa bolesnika, pravilno održavanje (čišćenje) respiratora, povišenje uzglavlja bolesnika za 30° do 40°. Iako smanjuje trajanje MV-a, selektivna dekontaminacija probavnog trakta može dovesti do širenja bakterijske rezistencije. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da lijekovi za prevenciju stres ulkusa povećavaju stope VAP-a. Također je utvrđeno da rana traheotomija nema utjecaja na pojavnost VAP-a (22). Korisne mjere prevencije uključuju strogu kontrolu bolničkih infekcija, dezinfekciju ruku, neprekidno praćenje pojavnosti bakterijske rezistencije, rano uklanjanje invazivnih medicinskih pomagala i obzirnu primjenu antibiotika (11).

1.4. Dijagnoza

Zbog nedostatka objektivnog dijagnostičkog testa koji bi mogao jasno razlučiti VAP od VAT-a i kolonizacije donjeg respiratornog trakta, kreirano je više dijagnostičkih kriterija koji se razlikuju među ustanovama.

1.4.1. Centri za kontrolu i prevenciju

CDC zahtijeva za potvrđivanje dijagnoze VAP-a kod odraslih bolesnika strojno ventiliranih dulje od 48 sati da zadovolje najmanje jedan radiološki i jedan sistemski te jedan ili dva plućna kriterija, ovisno o mikrobiološkom nalazu. Radiološki kriterij uključuje nov i progresivni plućni infiltrat, konsolidaciju ili kavitaciju. Sistemski kriterij, koji mora biti zadovoljen, uključuje povišenu temperaturu višu od 38 °C ili manju od 36 °C, leukocitozu ili leukopeniju te promijenjen mentalni status bez drugog uzroka kod osoba starijih od 70 godina. Jedan ili dva plućna kriterija, ovisno o pozitivnom mikrobiološkom nalazu, uključuju novi nastanak ili promjenu karakteristika sputuma ili povećano stvaranje respiratornog sekreta ili češću potrebu za sukcijom sekreta, novi nastanak ili pogoršanje, kašlja ili dispneje ili tahipneje, auskultacijski nalaz hropčića ili bronhalnih zvukova te pogoršanje izmjene respiratornih plinova. Za razliku od VAP-a, dijagnoza VAT-a temelji se na prisutnosti povišene temperature i lokalnim znakovima infekcije bez pozitivnog radiološkog nalaza, a od mikrobioloških uzoraka ne uključuje hemokulturu, analizu bioptata pluća i pleuralnog punktata (23).

Vjerojatnost dijagnoze VAP-a ne povećava se niti jednim specifičnim radiološkim znakom jer bolesnici na MV-u mogu imati druge moguće uzroke abnormalnosti rentgenske snimke pluća, a pouzdanost tumačenja snimke niska je (24). Zbog spomenutih ograničenja postoje znatna dijagnostička preklapanja među bolesnicima s VAT-om i VAP-om (12).

S ciljem poboljšanjem dijagnoze VAP-a uveden je novi CDC koncept, tzv. VAE (engl. *ventilator associated events*) koji ne zahtijeva rentgensku snimku pluća, ali je upitna njegova korist jer obuhvaća bolesnike s pogoršanjem dišne funkcije bilo kojeg uzroka (25).

1.4.2. Klinički pristup dijagnozi

Klinički kriteriji, kao što su febrilitet, leukocitoza i gnojni sputum nisu specifični za dijagnozu respiratorne infekcije jer se nalaze i u drugim neinfektivnim respiratornim bolestima (atelektaza, kontuzija pluća, ARDS) (26). Prisutnost novog ili progresivnog infiltrata na rentgenskoj snimci pluća uz najmanje dva od tri klinička kriterija (temperatura preko 38 °C, leukocitoza ili leukopenija i purulentan sekret) predstavlja najtočniju kombinaciju kriterija za dijagnozu VAP-a. Koriste li se tri klinička kriterija, smanjuje se osjetljivost, dok uporaba samo jednog kriterija smanjuje specifičnost. Polukvantitativnim kulturama TA-a ili iskašljaja

s inicijalnim mikroskopskim pregledom određuje se etiološki uzrok upale pluća (11). Polukvantitativne kulture TA-a smatraju se pozitivnima kada je porast bakterija na agaru umjereno (++++) ili izrazito (+++++) pozitivan. Dijagnostičku točnost u korelaciji s rezultatima kulture može se poboljšati direktnom citološkom analizom razmaza TA-a obojenog po Gramu. Utvrđuje se prisutnost upalnih stanica (polimorfonuklearnih leukocita i makrofaga) te ispituje prisutnost i morfologija bakterija (5). Negativan nalaz TA-a kod pacijenata bez novije promjene u primjeni antibiotika ima snažnu negativnu prediktivnu vrijednost za VAP (94 %). CPIS skor uzima u obzir kliničke, fiziološke, mikrobiološke i radiološke nalaze, kako bi se predvidjela prisutnost ili odsutnost VAP-a. Raspon je bodova između 0 i 12, a vrijednost viša od 6 dobro korelira s prisutnošću VAP-a (11). Kada se CPIS uspoređi sa „zlatnim dijagnostičkim“ standardom (histološkim pregledom i kvantitativnom kulturom plućnog biotata), njegova osjetljivost iznosi 77 % i specifičnost 42 % (27). U odsutnosti drugog izvora infekcije, pozitivna hemokultura, kao i kultura pleuralnog punktata ukazuju na uzročnike VAP-a (7).

1.4.3. Bakteriološki pristup dijagnozi

Bakteriološka obrada, posebice kvantitativne kulture, korisna je za otkrivanje uzročnika iz materijala uzorkovanog iz donjih dišnih puteva jer doprinosi manjem izlaganju bolesnika antibioticima i boljem ishodu liječenja. Kvantitativne kulture rade se iz TA-a i uzoraka prikupljenih pomoću bronhoskopa ili bez njega. Porast bakterija u kulturama mora biti iznad određenog broja kako bi se razlučila kolonizacija ili kontaminacija od infekcije. Dijagnostički kriterij za TA iznosi više od 10^6 [CFU] po mL, za BAL više od 10^4 [CFU] po mL, dok za PBS više od 10^3 [CFU] po mL. Kada se uzorci prikupljaju pomoću bronhoskopa, dijagnostički je kriterij deset puta niži (za BAL i PBS). Glavni je nedostatak tog pristupa lažno negativna kultura, ako je materijal uzorkovan tijekom primjene antimikrobne terapije, što dovodi do neuspjeha u liječenju. Dodatni su nedostaci što mikrobiološki nalaz nije uvijek isti i ponovljiv, niti se pribavlja dovoljno brzo. Zbog multifokalne prirode infekcije u plućima, BAL i TA mogu pružiti više reprezentativnih uzoraka za razliku od PBS-a, kod kojega se uzorak dobiva samo iz jednog bronhalnog segmenta. Nebronhoskopski prikupljeni BAL i PBS uzorci kod nekih bolesnika mogu biti jednako točni kao i oni prikupljeni bronhoskopski (11).

Svaki uzorak iz dišnih puteva šalje se na direktan pregled (preparat bojen po Gramu) i kvantitativnu kulturu te ispitivanje antimikrobne osjetljivosti. Iz direktnog preparata obojenog po Gramu mogu se dobiti informacije o uzročniku i je li materijal gnojn (definiran kao više ili jednako od 25 neutrofila i manje ili jednako od 10 skvamoznih epitelnih stanica po polju malog uvećanja) prije nego stignu rezultati kvantitativnih kultura (5).

1.5. Terapija

Prema smjernicama IDSA-a i ATS-a iz 2016. godine, antimikrobna terapija započinje se na temelju prisutnosti kliničkih kriterija i pozitivnih mikrobioloških nalaza iz uzoraka dobivenih neinvazivnim metodama s polukvantitativnim kulturama. Ne preporučuje se uporaba samo kliničkih skorova i bioloških markera (CPIS-a, STREM-1, CRP-a i PTC-a) jer su često povišeni u stanjima koja nisu povezana s infekcijom. Određivanje doze antimikrobnih lijekova treba se temeljiti na podacima o njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici (koncentraciji u krvi, kontinuiranoj infuziji, masi bolesnika). Kombinirana inhalacijska i intravenska terapija preporučuje se u liječenju VAP-a uzrokovanog Gram negativnim bakterijama koje su osjetljive na aminoglikozide ili polimiksine (kolistin ili polimiksin B). Sedmodnevna terapija i deeskalacija antimikrobne terapije smanjuje nuspojave i troškove liječenja, ne umanjujući dobrobiti terapije. Kod bolesnika s VAT-om i visokom sumnjom na VAP te narušenim općim stanjem potrebno je uvesti antimikrobnu terapiju (13).

1.5.1. Empirijska terapija

Prije odabira empirijske antimikrobne terapije valja uzeti u obzir lokalne i regionalne mikrobiološke podatke, stope rezistencije na antibiotike te individualna obilježja bolesnika. Preporučuje se uključiti antibiotik koji djeluje protiv meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* i 2 antipseudomonas antibiotika, ako je na bolničkim odjelima više od 10 do 20 % izolata meticilin rezistentnih *Staphylococcus aureus* i više od 10 % Gram negativnih bakterija rezistentnih na antibiotike, uključujući i bolesnike s visokim rizikom za MDR uzročnike. Ako lokalni ili regionalni podatci upućuju na nisku prevalenciju MDR uzročnika, dovoljan je samo jedan antipseudomonas antibiotik. Individualna obilježja bolesnika koja povećavaju vjerojatnost dijagnoze VAP-a izazvanog MDR uzročnicima uključuju rezultate prijašnjih kultura, antibiograma, skrininga za meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, rizične čimbenike za MDR, težinu bolesti i alergije (13).

1.5.2. Etiološka terapija

Infekcije izazvane meticilin rezistentnim *S. aureusom* preporučljivo je liječiti vankomicinom ili linezolidom. Liječenje infekcija izazvanih *P. aeruginosa* treba se temeljiti na antibiogramu i monoterapiji, osim u slučaju kada su bolesnici u septičnom šoku i s visokim smrtnim rizikom. Nije preporučljiva monoterapija aminoglikozidima. Za Gram negativne ESBL bakterije izbor antibiotika treba se temeljiti na antibiogramu i karakteristikama bolesnika. Karbapeneme i ampicilin-sulbaktam preferiraju se za liječenje infekcija izazvanih *Acinetobacter spp.* jer imaju manje nuspojava od kolistina. Kolistin se ostavlja kao rezerva samo za slučajeve kad je *Acinetobacter spp.* osjetljiv samo na taj antibiotik. Za karbapenem rezistentne bakterije koje su osjetljive samo na kolistin preporučuje se intravenska i inhalacijska primjena kolistina.

2. HIPOTEZA

Respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika često se u početku očituju kliničkom slikom VAT-a, koji kod dijela bolesnika progredira u VAP. Ponekad je na temelju uobičajenih kliničkih pokazatelja teško razlučiti ta dva stanja te predvidjeti tijek bolesti i ishod liječenja.

3. CILJEVI RADA

Ciljevi su ovoga istraživanja sljedeći:

- a) Utvrditi učestalost respiratornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika liječenih u JIL-u.
- b) Utvrditi važnije rizične čimbenike odgovorne za nastanak tih infekcija.
- c) Utvrditi koliki je udio VAP-a i VAT-a u ukupnom broju dokumentiranih respiratornih infekcija.
- d) Prikazati zastupljenost uzročnika VAP-a i VAT-a s osvrtom na rezistentne bolničke mikroorganizme.
- e) Utvrditi u kojoj mjeri pojava respiratorne infekcije tijekom strojne ventilacije utječe na trajanje i ishod liječenja.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija (28).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su odrasli bolesnici (stariji od 18 godina) liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine, koji su zbog poremećaja dišne funkcije zahtijevali strojnu potporu disanja i kod kojih se tijekom liječenja komplicirao razvojem ventilacijske pneumonije ili traheobronhitisa. Kriterij je uključivanja klinički i mikrobiološki potvrđena respiratorna infekcija nastala nakon 48 ili više sati trajanja strojne potpore. Nisu uključeni bolesnici kod kojih je infekcija nastala i utvrđena prije dolaska (u JIL) ili u trenutku prijema u JIL. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek. Bolesnici nisu aktivno sudjelovali u istraživanju te je u potpunosti zaštićena tajnost njihovih osobnih podataka.

4.3. Metode

Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola koji su, uz odobrenje predstojnika, dobiveni iz pismohrane Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu.

Za svrhu ove studije uzimana je u obzir samo prva epizoda respiratorne infekcije (VAT-a i VAP-a). Postavljanje dijagnoze VAT-a ili VAP-a bilo je u nadležnosti intenzivista koji su u vrijeme nastanka infekcije skrbili o kritičnim bolesnicima. VAT je definiran povišenom tjelesnom temperaturom iznad 38 °C bez drugog prepoznatljivog uzroka, novim nastankom ili povećanim stvaranjem sputuma i pozitivnom kulturom TA ili BA bez radioloških dokaza pneumonije. Definicija je utemeljena na kriterijima CDC-a. Za definiranje VAP-a korišten je drugi skup CDC kriterija u kojem je sadržana i definicija VAT-a, ali za razliku od VAT-a, dodatno uključuje nalaz leukocitoze ili leukopenije i radiološku snimku prsnog koša koja prikazuje novi nastanak ili progresiju plućnog infiltrata, kondenzaciju, kavitaciju, ili

prisutnost pleuralnog izljeva. Mikrobiološki uzorci za definiranje VAP-a, za razliku od VAT-a, uključuju i hemokulturu, tkivo dobiveno biopsijom pluća ili pleuralni punkt (23).

Bolesnici su razvrstani u skupine prema godinama praćenja, u odnosu na dob, spol, prema indikaciji za prijem u JIL, vrsti i trajanju strojne potpore, vrsti i uzročniku respiratorne infekcije. Analizirani su čimbenici koji doprinose češćoj pojavi respiratornih infekcija kod bolesnika na strojnoj potpori s posebnim osvrtom na čimbenike povezane s postupcima intenzivnog liječenja (način i trajanje strojne potpore, vrsta invazivnog dišnog puta, ranija antimikrobna terapija, imunosupresivna terapija) i čimbenike na strani bolesnika (šećerna bolest, KOPB, maligna bolest, alkoholizam, renalno zatajenje, kronično srčano zatajenje). Podatci o prisutnosti rezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a dobiveni su iz uzoraka krvi (hemokulture), endotrahealnih i bronhalnih aspirata tih bolesnika. Uspoređeni su prema kliničkim obilježjima ispitanici s VAT-om i VAP-om s osvrtom na vrijeme nastupa infekcije, vrijeme provedeno na respiratoru prije nastanka infekcije, trajanje antimikrobne terapije, vrijeme boravka u JIL-u, vrijednosti SOFA i SAPS II skora te prema ishodu.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između tri i više nezavisnih skupina testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$.

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 106 ispitanika, od kojih je 64 (60,4 %) muškaraca i 42 (39,6 %) žene. Medijan dobi ispitanika je 66 godina (interkvartilnog raspona 54 do 75 godina). U trogodišnjem razdoblju (od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek liječeno je ukupno 2617 bolesnika, ostvareno 12444 BD-a i 5280 ventilatorskih (respiratorskih) dana. Udio bolesnika s respiratornom infekcijom iznosi 4 %, sa stopom infekcije od 8,5 na 1000 BD-a i 20 na 1000 respiratorskih dana. Najveći je broj bolesnika s respiratornom infekcijom uočen 2014. godine, kad je od ukupnog broja liječenih, njih 5 % razvilo infekciju (Tablica 1).

Tablica 1. Broj bolesnika, bolesničkih dana i ventilator (respirator) dana, respiratornih infekcija i učestalost respiratornih infekcija izražena udjelom i stopama po godinama

	Godina praćenja			Ukupno
	2014.	2015.	2016.	
Broj liječenih	972	894	752	2618
Broj bolesničkih dana	4624	4304	3517	12445
Broj ventilator (respirator) dana	1759	1745	1776	5280
Broj respiratornih infekcija	49 (46)	34 (32)	23 (22)	106
Udio bolesnika s respiratornom infekcijom u ukupnom broju liječenih	5,0 %	3,8 %	3,1 %	4,0 %
Stopa infekcija (na 1000 BD-a)	10,6	7,9	6,5	8,5
Stopa infekcija (na 1000 respiratorskih dana)	27,9	19,5	13,0	20

Najčešća indikacija za prijem u JIL bila je bolest ili poremećaj SŽS-a (kod 52 % bolesnika), značajno više tijekom 2014. nego kasnijih godina (hi-kvadrat test, $P = 0,005$). Kod 30 % bolesnika razlog za prijem u JIL bio je poremećaj respiratornog sustava (nedostatnost disanja

zbog bolesti dišnih organa, traume ili poslijeoperacijska respiratorna insuficijencija), dok je sepsa kao razlog prijema bila potvrđena kod 16 % bolesnika, značajno više tijekom 2015. godine (hi-kvadrat test, $P = 0,01$) (Tablica 2).

Tablica 2. Obilježja bolesnika s respiratornom infekcijom uključujući indikaciju za prijem u JIL

		Broj (%) ispitanika				P*
		2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Spol						
	Muškarci	29 (59)	21 (62)	14 (61)	64 (60)	> 0,99
	Žene	20 (41)	13 (38)	9 (39)	42 (40)	
Indikacije za prijem						
	Bolest ili poremećaj SŽS-a	32 (65)	10 (29)	13 (57)	55 (52)	0,005
	Poremećaj/ nestabilnost kardiovaskularnog sustava	8 (16)	7 (21)	2 (9)	17 (16)	0,48
	Poremećaj respiratornog sustava	16 (33)	11 (32)	5 (22)	32 (30)	0,65
	Bolest gastrointestinalnog sustava	4 (8)	8 (24)	3 (13)	15 (14)	0,13
	Bolesti bubrega	2 (4)	4 (12)	0	6 (6)	0,22
	Kardiorespiratorni zastoj	2 (4)	3 (9)	2 (9)	7 (7)	0,68
	Sepsa	3 (6)	10 (29)	4 (17)	17 (16)	0,01
	Politrauma	7 (14)	4 (12)	7 (30)	18 (17)	0,16

*hi-kvadrat test

Invazivni MV primijenjen je kod svih bolesnika. Većina (67 %) ih je bila ventilirana preko ET-a, a 33 % preko trahealne kanile. S obzirom na stanje svijesti, 60 % bolesnika bilo je svjesno i nisu zahtijevali sedaciju. Kod 12 % strojno ventiliranih bolesnika primijenjena je kontinuirana, a kod 45 % intermitentna sedacija. Samo 14 % bolesnika primalo je

kortikosteroide u terapiji, značajno više tijekom 2015. godine (hi-kvadrat test, $P = 0,001$). Devedeset posto bolesnika primalo je antimikrobnu terapiju prije nastanka respiratorne infekcije (Tablica 3).

Tablica 3. Terapijski postupci koji mogu biti odgovorni za nastanak respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika

		Broj (%) bolesnika				P*
		2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Primjena strojne potpore						
	Respiratorna insuficijencija	33 (67)	26 (76)	16 (70)	75 (71)	0,73
	Postoperativna insuficijencija	16 (33)	8 (24)	7 (30)	31 (29)	
Prisutnost umjetnog dišnog puta (ET ili kanila)						
	ET	35 (71)	19 (56)	17 (74)	71 (67)	0,27
	Kanila	14 (29)	15 (44)	6 (26)	35 (33)	
Svijest						
	Bez svijesti	19 (39)	10 (29)	8 (35)	37 (35)	0,31
	Svjestan	29 (59)	23 (68)	12 (52)	64 (60)	
	Pomućene svijesti	1 (2)	1 (3)	3 (13)	5 (5)	
Primjena sedativa						
	Bez sedativa	17 (35)	19 (56)	9 (39)	45 (42)	0,11
	Intermitentna	27 (55)	9 (26)	12 (52)	48 (45)	
	Kontinuirana	5 (10)	6 (18)	2 (9)	13 (12)	
Kortikosteroidi u terapiji						
	Ne	45 (92)	23 (68)	23 (100)	91 (86)	0,001
	Da	4 (8)	11 (32)	0	15 (14)	
Ranija antimikrobna terapija						
	Ne	7 (14)	3 (9)	1 (4)	11 (10)	0,46
	Da	42 (86)	31 (91)	22 (96)	95 (90)	

*hi-kvadrat test

Od popratnih bolesti najučestalije je bilo srčano zatajenje (23 % bolesnika), a potom šećerna bolest (20 % bolesnika) (Tablica 4).

Tablica 4. Prateće bolesti kod strojno ventiliranih bolesnika s respiratornom infekcijom

Komorbiditeti	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Šećerna bolest	10 (20)	7 (21)	4 (17)	21 (20)	> 0,99
KOPB	3 (6)	2 (6)	2 (9)	7 (7)	0,89
Maligna bolest	5 (10)	4 (12)	4 (17)	13 (12)	0,69
Alkoholizam	3 (6)	3 (9)	0	6 (6)	0,41
Renalno zatajenje	7 (14)	4 (12)	1 (4)	12 (11)	0,57
Srčano zatajenje	10 (20)	10 (29)	4 (17)	24 (23)	0,55

*hi-kvadrat test

Najbrojniji rezistentni mikroorganizam u okruženju JIL-a u vrijeme nastanka infekcije bio je *Acinetobacter baumannii* (izoliran kod 98 % zaraženih bolesnika), bez značajnih razlika po godinama (Tablica 5).

Tablica 5. Prisutnost rezistentnih organizama u okruženju JIL-a kod bolesnika

Prisutnost rezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48 (98)	33 (97)	23 (100)	104 (98)	> 0,99
Meticilin rezistentan <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	9 (18)	1 (3)	3 (13)	13 (12)	0,11
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL soj	3 (6)	2 (6)	1 (4)	6 (6)	> 0,99
<i>Enterobacter spp.</i> ESBL soj	2 (4)	0	0	2 (2)	0,70
<i>Escherichia coli</i> ESBL soj	1 (2)	0	0	1 (1)	> 0,99

*hi-kvadrat test

Kod 99 % bolesnika bila je primijenjena sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV), relativno često primjenjivana je ventilacija s pozitivnim tlakom pri izdisaju i tlačnom potporom, tzv. CPAP, bez razlika po godinama. Minutna mandatorna ventilacija (MMV) značajno je više korištena tijekom 2016. godine (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 6).

Tablica 6. Načini strojne potpore disanja kod bolesnika s respiratornom infekcijom tijekom promatranog razdoblja

Način strojne potpore	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
MMV	3 (6)	6 (18)	15 (65)	24 (23)	< 0,001
SIMV	50 (100)	33 (97)	23 (100)	106 (99)	0,54
CPAP	36 (73)	19 (56)	15 (65)	70 (66)	0,24

*Fisherov egzaktni test

Medijan trajanja strojne potpore kod bolesnika koji su razvili respiratornu infekciju iznosio je 17 dana (interkvartilnog raspona 11 do 25 dana), bez značajnih razlika po godinama (Tablica 7).

Tablica 7. Trajanje strojne potpore kod bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Trajanje strojne potpore (dani)	15 (10 – 19)	18 (10 – 25)	18 (12 – 29)	17 (11 – 25)	0,14

*Kruskal-Wallisov test

S obzirom na vrstu infekcije, VAT je utvrđen kod 74 %, a VAP kod 26 % oboljelih, bez značajnih razlika u odnosu na godine (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema vrsti respiratorne infekcije

	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Vrsta infekcije					
VAT	38 (78)	22 (65)	18 (78)	78 (74)	0,38
VAP	11 (22)	12 (35)	5 (22)	28 (26)	

*hi-kvadrat test

U vrijeme nastanka respiratorne infekcije bilo je febrilno 33,3 % oboljelih, purulentni TA utvrđen je kod 98,1 % bolesnika, leukocitoza u krvnoj slici bila je prisutna u 36,8 %, a leukopenija kod 4,7 % bolesnika. Bolesnici s VAT-om imali su uredan radiološki nalaz (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema zastupljenosti dijagnostičkih kriterija za VAT ili VAP

	Broj (%) bolesnika			P*
	VAT	VAP	Ukupno	
Febrilitet iznad 38 °C	26 (33,8)	9 (32,1)	35 (33,3)	> 0,99
Purulentni TA ili BA	76 (97,4)	28 (100)	104 (98,1)	> 0,99
Leukocitoza ili leukopenija				
0	48 (81,5)	14 (50)	62 (58,5)	
Leukocitoza	27 (34,6)	12 (42,9)	39 (36,8)	0,42
Leukopenija	3 (3,8)	2 (7,1)	5 (4,7)	
Skretanje ulijevo u diferencijalnoj krvnoj slici	10 (12,8)	6 (21,4)	16 (15,1)	0,36
Pozitivan radiološki nalaz	0	28 (100)	28 (26,4)	< 0,001

*hi-kvadrat test

TA uzorkovan je za mikrobiološku obradu kod 95 % oboljelih, dok je kod preostalih bolesnika uziman BA. Kod 67 % bolesnika s respiratornom infekcijom broj leukocita u direktnom preparatu bio je viši od 25 u vidnom polju. Uočena je značajna razlika u broju leukocita u direktnom preparatu po godinama (Fisherov egzatni test, $P < 0,001$). Kao značajan nalaz uziman je broj bakterija (kolonija) od 10^6 (Tablica 10).

Tablica 10. Bolesnici prema mikrobiološkom nalazu

Mikrobiološki nalaz	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
Vrsta materijala					
TA	45 (92)	33 (97)	23 (100)	101 (95)	0,51
BA	4 (8)	1 (3)	0	5 (5)	
Broj leukocita u direktnom preparatu					
0	1 (2)	0	0	1 (1)	< 0,001
više od 25	26 (53)	27 (79)	18 (78)	71 (67)	
više od 20	1 (2)	1 (3)	2 (9)	4 (4)	
više od 10	1 (2)	1 (3)	0	2 (2)	
od 5 do 10	2 (4)	4 (12)	3 (13)	9 (8)	
999	18 (37)	1 (3)	0	19 (17,9)	

*Fisherov egzakti test

Acinetobacter baumannii je najčešće izoliran mikroorganizam iz dišnih puteva bolesnika s respiratornom infekcijom. Utvrđen je kod 72 % bolesnika, značajno češće tijekom 2015. godine (Fisherov egzakti test, $P = 0,01$). *Pseudomonas aeruginosa* izoliran je samo kod 12 % bolesnika (Tablica 11).

Tablica 11. Uzročnici infekcije kod bolesnika s VAT-om i VAP-om po godinama

Uzročnik	Broj (%) bolesnika				P*
	2014.	2015.	2016.	Ukupno	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29 (59)	26 (76)	21 (91)	76 (72)	0,01
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (14)	5 (15)	1 (4)	13 (12)	0,51
Meticilin rezistentan <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	5 (10)	1 (3)	0	6 (6)	0,26
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4)	1 (3)	0	3 (3)	> 0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4)	1 (3)	1 (4)	4 (4)	> 0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL soj	1 (2)	0	2 (9)	3 (3)	0,15
<i>Enterobacter spp.</i> ESBL soj	4 (8)	0	0	4 (4)	0,14
<i>Escherichia coli</i> ESBL soj	2 (4)	0	0	2 (2)	0,70
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (2)	0	0	1 (1)	> 0,99
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2)	0	0	1 (1)	> 0,99
<i>Serratia marsencens</i>	1 (2)	0	0	1 (1)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Središnja vrijednost (medijan) vremena nastanka respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika iznosila je 10 dana (interkvartilnog raspona 5 do 15 dana), dok je medijan trajanja MV-a prije nastanka infekcije iznosio 9 dana (interkvartilnog raspona 5 do 13 dana). Medijan trajanja antimikrobne terapije iznosio je 7,5 dana (interkvartilnog raspona 3,8 do 11 dana). Medijan trajanja liječenja, odnosno vremena boravka u JIL-u iznosio je 22 dana (interkvartilnog raspona 15 do 32,3), dok je medijan vrijednosti SOFA skora u vrijeme nastupa respiratorne infekcije iznosio 9 (interkvartilnog raspona 7 do 10). Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima promatranih parametara u odnosu na vrstu infekcije (Tablica 12).

Tablica 12. Vrijeme nastupa respiratorne infekcije (VAT-a i VAP-a), trajanje antimikrobne terapije, vrijeme boravka u JIL-u i SOFA skor u vrijeme nastupa infekcije

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	VAT	VAP	Ukupno	
Vrijeme nastupa infekcije (dan)	9,5 (5,8 – 15,3)	11 (5 – 15)	10 (5 – 15)	0,65
Vrijeme na respiratoru prije infekcije (dani)	9 (5 – 13)	11 (5 – 13)	9 (5 – 13)	0,92
Trajanje antimikrobne terapije (dani)	7 (3,8 – 9,3)	9 (3,3 – 12)	7,5 (3,8 – 11)	0,36
Vrijeme boravka u JIL-u (dani)	22 (14 – 32,3)	23,5 (18,3 – 34)	22 (15 – 32,3)	0,57
SOFA u vrijeme nastupa infekcije	9 (7 – 10)	9 (6,3 – 11)	9 (7 – 10)	0,70

*Kruskal-Wallisov test

Na odjel je u poboljšanom stanju otpušteno 33 (31,1 %) bolesnika, dok ih je 73 (68,9 %) umrlo, bez značajne razlike u odnosu na vrstu infekcije (Tablica 13).

Tablica 13. Ishod liječenja bolesnika s VAT-om i VAP-om

	Broj (%) bolesnika			P*
	VAT	VAP	Ukupno	
Otpust na odjel	26 (33,3)	7 (25)	33 (31,1)	0,48
Smrt	52 (66,7)	21 (75)	73 (68,9)	
Ukupno	78 (100)	28 (100)	106 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Kod bolesnika premještenih na odjel nema značajnih razlika prema vrsti infekcije u vrijednosti SAPS II skora prilikom prijema ili otpusta. Značajno je smanjenje SAPS II skora kod bolesnika kod otpusta i s VAT-om (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i s VAP-om (Wilcoxonov test, $P = 0,02$). Kod bolesnika s lošim ishodom (smrt) SAPS II je u trenutku prijema značajno viši kod bolesnika s VAT-om (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,04$) u odnosu na bolesnike s VAP-om. Značajno su više vrijednosti SAPS II skora kod umrlih bolesnika i s VAT-om i s VAP-om (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 14. Središnje vrijednosti SAPS II skora u vrijeme prijema u JIL te prema ishodu liječenja i vrsti infekcije

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	VAT	VAP	
Premješteni na odjel			
SAPS II kod prijema	50,5 (34,75 – 66,75)	54 (45 – 59)	0,76
SAPS II kod otpusta	20 (13 – 27,25)	27 (6 – 28)	0,88
SAPS II prijem vs. otpust [†]	< 0,001	0,02	
Smrt			
SAPS II kod prijema	63,5 (51 – 71,75)	50 (41,5 – 65)	0,04
SAPS II kod umrlih	85 (74,25 – 91)	56 (76,5 – 95,5)	0,41
SAPS II prijem vs. smrtni ishod t [†]	< 0,001	< 0,001	

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Wilcoxonov test

6. RASPRAVA

Ispitana je učestalost i epidemiološka obilježja respiratornih infekcija kod strojno ventiliranih bolesnika hospitaliziranih u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek. Osobitu pozornost usmjerili smo na vrstu tih infekcija, čimbenike rizika odgovorne za njihovu pojavnost te vrstu i distribuciju uzročnih patogena.

Jedinica intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju jednodobna je 12-krevetna jedinica mješovitog tipa. Tijekom trogodišnjeg razdoblja (od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine) liječeno je 2617 bolesnika te ostvareno 12444 BD-a i 5280 ventilatorskih (respiratorskih) dana.

Respiratorna infekcija (VAT ili VAP) utvrđena je kod 106 kritičnih bolesnika koji su zahtijevali strojnu potporu disanja dulje od 48 sati. Ukupna stopa respiratornih infekcija u promatranom razdoblju iznosila je 8,5 na 1000 BD-a, odnosno 20 na 1000 respiratorskih dana. Dobiveni podatci ne odudaraju od podataka u literaturi. Općenito se pojavnost respiratornih infekcija povezanih sa strojnom ventilacijom kreće u širokom rasponu 9 do 27 %, a izraženo u stopama od 0 do 8,5 na 1000 BD-a i ovisi o profilu bolesnika, tipu i opremljenosti jedinice te mogućnosti i učestalosti primjene strojne potpore disanja. U studiji Marthina Loechesa i suradnika koja je uključivala 114 JIL-ova iz Španjolske, Francuske, Portugala, Brazila, Argentine, Ekvadora, Bolivije i Kolumbije, respiratornu infekciju razvilo je 23 % strojno ventiliranih bolesnika ventiliranih dulje od 48 sati (29). Uvođenjem mjera prevencija u studiji Bergenholtz i suradnika u 112 JIL-ova koji su ukupno ostvarili 3,228 bolesnička mjeseca i 550,800 ventilatorskih (respirator) dana, uspjeli su smanjiti ukupni medijan stopa VAP-a od 5,5 do 0 na 1000 respiratorskih dana tijekom 18 mjeseci nakon implementacije ($P < 0,001$) (30). U nerazvijenim je zemljama stopa VAP-a u rasponu 10 do 41 na 1000 respiratorskih dana i VAP je glavni vodeći uzrok smrti kod hospitaliziranih bolesnika zbog nepracticiranja mjera prevencije (31).

Valja istaknuti da smo promatrali samo bolesnike koji su zahtijevali strojnu potporu dulje od 48 sati i kod kojih je respiratorna infekcija bila klinički i mikrobiološki potvrđena. Nisu obuhvaćeni bolesnici kod kojih je (respiratorna) infekcija nastala na drugom bolničkom odjelu prije dolaska u JIL ili bila očigledna već u trenutku prijema u JIL.

Većina oboljelih (64 %) bili su stariji muškarci s medijanom dobi od 66 godina (s interkvartilnim rasponom 54 do 75 godina). Općenito su među kritičnim bolesnicima više zastupljeni muškarci (32).

Indikacija za prijem u JIL kod više od polovine (52 %) ukupnog broja bolesnika s respiratornom infekcijom bila je bolest ili poremećaj SŽS-a. Većinom se radilo o bolesnicima koji su bili podvrgnuti planiranom ili hitnom neurokirurškom zahvatu zbog tumora, krvarenja iz žilne malformacije ili kranio cerebralne ozljede. Toj skupini pripadali su i konzervativno liječeni bolesnici sa zatvorenom kranio cerebralnom ozljedom i oni koji su doživjeli ishemijski ili krvareći cerebrovaskularni inzult. Većina tih bolesnika pomućene je svijesti, respiratorno insuficijentna i nesposobna samostalno održavati prohodnost dišnoga puta. Zbog potonjega su podložni aspiraciji orofaringealnog sekreta, što je glavni mehanizam nastanka respiratorne infekcije. Kontinuirana duboka sedacija, koju kao dio liječenja zahtijevaju bolesnici s kranio cerebralnom ozljedom i povišenim intrakranijskim tlakom, dodatni je pridonoseći rizični čimbenik za razvoj spomenutih infekcija (33). Sepsa je tijekom 2015. godine više dijagnosticirana prilikom prijema u JIL (16 % bolesnika). Sepsa kod bolesnika očituje se prekomjernom upalom praćenom duljim razdobljem smanjenog imunološkog obrambenog sustava i teškim zatajenjem organa (34). Teško stanje kritičnih bolesnika predisponira kolonizaciji patogenim uzročnicima i razvoju respiratorne infekcije.

Kod svih bolesnika primijenjen je invazivni MV, od toga 67 % bolesnika ventilirano je preko ET-a. Razlozi za endotrahealnu intubaciju bili su duboka nesvijest, zastoj disanja, teško ventilacijsko i hipoksemično zatajenje disanja. ET prilikom i tijekom MV-a omogućava izravan unos sekreta bolesnika u donji respiratorni trakt i postaje stalan izvor bakterija stvaranjem biofilma (5, 14-19). U studiji Cook DJ. i suradnika rizik za razvoj pneumonije iznosi 3 % po danu tijekom prvog tjedna MV-a, 2 % po danu tijekom drugoga tjedna MV-a te 1 % po danu u trećem i ostalim tjednima MV-a (21). Poznato je da sam MV oštećuje pluća prekomjernim rastezanjem, volutraumom i barotraumom te slabi imunosni odgovor domaćina (35). Pobornici neinvazivnog MV-a smatraju da je taj način strojne potpore disanja bolji izbor za suradljive bolesnike s akutnom egzacerbacijom KOPB-a i u blažim slučajevima akutnog hipoksemičnog zatajenja, kada je vlastito disanje očuvano i nije došlo do potpunog iscrpljenja dišne pumpe te se tada može izbjeći invazivna ventilacija (11). Kortikosteroide je primalo samo 14 % bolesnika. Najčešće su indikacije za primjenu tih lijekova kod kritičnih bolesnika septični šok, ARDS, KOPB, tumorski edem mozga te edem sluznice dišnih puteva (36). Kortikosteroidi mogu izazvati brojne nuspojave, uključujući imunosupresiju koja može

pogodovati nastanku respiratorne infekcije. Čak 90 % naših bolesnika dobivalo je antimikrobne lijekove prije pojave respiratorne infekcije. Kratkotrajna primjena spomenutih lijekova tijekom rane hospitalizacije (profilaktički ili preemptivno) smatra se protektivnom, ali neopravdana i dugotrajna primjena doprinosi selekciji i širenju MDR mikroorganizama koji najprije koloniziraju sluznicu dišnih puteva, a potom izazivaju teško izlječive respiratorne infekcije (11, 7).

Od pratećih bolesti koje se smatraju važnim pridonosećim rizičnim čimbenicima za nastanak infekcijskih komplikacija kod promatranih bolesnika najzastupljenije su srčano zatajenje (23 %) i šećerna bolest (20 %). Srčano zatajenje i šećerna bolest česte su bolesti starije populacije koje zbog komplikacija zahtijevaju hospitalizaciju i imaju općenito loš ishod kod kritično oboljelih bolesnika (37).

Kod gotovo svih (99 %) bolesnika koji su zahtijevali strojnu potporu disanja primijenjen je SIMV način strojne potpore. Taj način strojne potpore predstavlja kombinaciju kontroliranog i spontanog disanja. U vrijeme dok je bolesnik apnoičan ili iscrpljen i nesposoban disati samostalno, stroj u potpunosti obavlja rad disanja. Nakon što se barem djelomično oporavi spontano disanje, respirator dopušta bolesniku da u pauzi između zadanih strojnih udaha, diše spontano osiguravajući mu pritom određeni stupanj potpore. Minutna mandatorna ventilacija je novija, unaprijeđena inačica SIMV-a, koja je češće primjenjivana tijekom 2016. godine. CPAP način dišne potpore primjenjivan je kod bolesnika s dovoljno oporavljenim vlastitim disanjem, odnosno u vrijeme odvajanja od respiratora. Svrha je opisanih načina strojne potpore da se bolesniku što prije omogući prodisavanje, kako bi što manje i što kraće vrijeme bio ovisan o respiratoru i kako bi se dijelom izbjegli ili umanjili neželjeni učinci MV-a, uključujući respiratorne infekcije (38).

Tijekom trogodišnjeg razdoblja 78 (74 %) strojno ventiliranih bolesnika razvilo je VAT, dok je VAP utvrđen kod njih 28 (26 %). Očigledan je nerazmjer u broju tih dvaju entiteta, odnosno znatno je veći udio VAT-a u odnosu na VAP kako u cjelokupnom razdoblju promatranja tako i po godinama. Sam udio VAP-a i VAT-a kod strojno ventiliranih bolesnika teško je odrediti jer nema objektivnog i točnog dijagnostičkog testa koji bi razlučio VAP od VAT-a (5). Dodatno, istodobna pojava VAT-a i VAP-a u histološkim preparatima (bronhopneumonija), zajednička patogeneza, teško stanje kritičnih bolesnika i predhodna pojava VAP-a bez VAT-a otežavaju dijagnozu tih respiratornih infekcija i stavljaju kliničare pred tešku odluku, trebali li liječiti bolesnika antibioticima (39).

Budući da je potvrđivanje dijagnoze VAT-a ili VAP-a bilo u nadležnosti intenzivista koji su skrbili o tim kritičnim bolesnicima, moguće je da u vrijeme postavljanja dijagnoze kod pojedinog bolesnika nisu bili prisutni svi traženi dijagnostički kriteriji.

VAT je definiran bez radioloških nalaza pneumonije, povišenom tjelesnom temperaturom iznad 38 °C bez drugog prepoznatljivog uzroka, novim nastankom ili povećanim stvaranjem sputuma i pozitivnom kulturom TA-a ili BA-a (23). Glavni je (dijagnostički) kriterij po kojemu se VAP razlikuje od VAT-a pozitivan radiološki nalaz, što je vidljivo za sve bolesnike s VAP-om. Da bi se postavila dijagnoza VAP-a na rentgenskoj snimci pluća mora se javiti novi ili se uočava progresija ranijeg plućnog infiltrata. Unatoč primjeni naprednih slikovnih tehnika, poput računalne tomografije, osjetljivost i specifičnost radioloških znakova nije u svim slučajevima dovoljna za dijagnozu VAP-a, posebice kod bolesnika s dekompenziranim zatajenjem srca (16). Na temelju rentgenske snimke može se razlikovati samo teži oblik VAP-a od lakšeg (39).

Kod gotovo svih strojno ventiliranih bolesnika (96 %) uzročnici su izolirani iz TA-a, da bi razlučili kolonizaciju od respiratorne infekcije kao značajan nalaz uziman je broj kolonija 10^6 . Najčešće su izolirani MDR uzročnici. *Acinetobacter baumannii* izoliran je kod 72 % bolesnika te *Pseudomonas aeruginosa* (12 %) i meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (6 %). U drugim su studijama najčešće izolirani uzročnici bolničkih respiratornih infekcija ESCAPE bakterije (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.*), iako postoji značajna razlika u njihovoj rasprostranjenosti (29, 40-42). U odnosu na preostale godine, tijekom 2015. godine značajno je izoliran *Acinetobacter baumannii* (76 % bolesnika). Pretpostavljamo da je česta zaraženost strojno ventiliranih bolesnika tim uzročnikom jednim dijelom posljedica težine njihove osnovne bolesti te posljedično tomu znatne narušenosti općeg stanja (na što upućuje visoki SAPS II skor u vrijeme dolaska u JIL, kao i visoka vrijednost SOFA skora u vrijeme nastupa infekcije). Kolonizaciji i infekciji spomenutim MDR uzročnikom nesumnjivo pridonose i lokalne epidemiološke okolnosti (prisutnost uzročnika u okruženju JIL-a). U istraživanju provedenom 2015. godine, Inchai i suradnici pokazali su da vrijednost SOFA skora i prijašnja antimikrobna terapija pogoduju nastanku infekcije tim uzročnikom (43). Garnacho-Montenero i suradnici dodatno navode neurokirurgiju, traumu glave, sepsu, produljeni boravak i trajanje MV-a kao rizične čimbenike (44).

Respiratorne infekcije (VAT i VAP) javile su se kod naših bolesnika tijekom drugog tjedna primjene strojne potpore i boravka u JIL-u (medijan 9 s interkvartilnim rasponom 5 do 13 dana, odnosno medijan 10 s interkvartilnim rasponom 5 do 15 dana), što je u skladu s podacima iz literature (29, 41-43). Nismo uočili razliku u vremenu nastupa infekcije između VAT-a i VAP-a (28).

Antimikrobni lijekovi primjenjivani su jednako dugo kod bolesnika s VAT-om i VAP-om (medijan 7,5 s interkvartilnim rasponom 3,8 do 11 dana), što nije u skladu s očekivanjem da bi antimikrobna terapija oboljelih od VAT-a trebala trajati kraće nego kod bolesnika s VAP-om. Pretpostavljamo da su bolesnici zbog visokih upalnih parametara (CRP-a) i teškog općeg stanja te ograničenih mogućnosti dijagnosticiranja pneumonije posljedično imali dulju antimikrobnu terapiju. U metaanalizi Agrafiotis M. i suradnika napravljenoj na 17 različitih relevantnih studija, ukazali su da antimikrobna terapija smanjuje progresiju VAT-a u VAP, povećava broj slobodnih dana bez respiratora, ali ne smanjuje trajanje MV-a i duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja. Antimikrobna terapija nije smanjila smrtnost i atributivnu smrtnost kod bolesnika s VAT-om (45).

Također nismo uočili razliku u vremenu boravka u JIL-u između bolesnika s VAT-om i VAP-om (medijan 22 s interkvartilnim rasponom 15 do 32,3 dana), što je u skladu s opažanjima drugih autora (29, 41).

Nismo utvrdili razliku u vrijednosti SOFA skora između oboljelih od VAT-a i VAP-a, što može upućivati da VAT i VAP u jednakoj mjeri narušavaju organsku funkciju ili je pak višeorganski poremećaj (izražen SOFA skorom) prethodio nastanku respiratorne infekcije. Jednokratno mjerenje SOFA skora ne može potkrijepiti potonju pretpostavku. Međutim visoka vrijednost SAPS II skora u vrijeme prijema u JIL govori u prilog spomenutoj pretpostavci (29).

Tijekom trogodišnjeg razdoblja u našem istraživanju premješteno (otpušteno) je s odjela 33,7 % bolesnika s VAT-om naspram 25 % s VAP-om. Smrtni ishod nastao je kod 66,7 % bolesnika s VAT-om i 75 % bolesnika s VAP-om, bez značajne statističke razlike tijekom godina. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da bolesnici s VAT-om sa srednjom vrijednošću SAPS II skora 20 i manje i bolesnici s VAP-om sa srednjom vrijednošću SAPS II skora 27 i manje su premješteni na odjel ili otpušteni.

Do smrtnog ishoda došlo je kod bolesnika s VAT-om i srednjom vrijednosti SAPS II skora 85 ili više i bolesnika s VAP-om i vrijednosti SAPS II skora 56 ili više. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nema razlike u ishodu liječenja bolesnika s obzirom na vrstu infekcije, što je u suprotnosti s navodima drugih istraživanja (29). Teško je dokazati koliko respiratorna infekcija sama po sebi utječe na ishod liječenja kritičnih bolesnika jer na pojavu infekcije, kao i na ishod može utjecati više čimbenika o kojima je prethodno bilo govora (težina osnovne bolesti, podležće bolesti, vrsta uzročnika, problem dijagnostike respiratorne infekcije, antimikrobne terapije). Tome u prilog govori značajna razlika u inicijalnoj srednjoj vrijednosti SAPS II skora kod umrlih bolesnika s VAT-om i VAP-om. Suprotno očekivanju, SAPS II je kod bolesnika s VAT-om u vrijeme prijema bio viši (63,5) u odnosu na vrijednost kod bolesnika s VAP-om (50).

Istraživanje je opterećeno s više nedostataka. Nedovoljna dokumentacija pojedinih bolesnika koji ne zahtijevaju svakodnevno određivanje istraživanih parametara i korištenje rentgenske snimke za razlučivanje VAT-a od VAP-a mogla je utjecati na rezultate istraživanja. Potrebno je napomenuti da je većina bolesnika primala profilaktički ili preemtivno antimikrobnu terapiju i bila teškog općeg stanja pri prijemu u JIL te je samim time stvarni utjecaj antimikrobne terapije i respiratornih infekcija na ishod strojno ventiliranih bolesnika teško odrediti. U provedenom istraživanju nije evaluirana vrsta antimikrobne terapije. U većini studija, kao i u našoj, ispitivani su bolesnici iz miješovitih tipova JIL-a. Dodatni problem predstavljaju različiti dijagnostički kriteriji za dijagnozu respiratornih infekcija, što se odražava u različitim rezultatima pojedinih studija. Uz to, mali broj ispitanika u drugim studijama (i u našoj) i broj studija koje uspoređuju VAT i VAP ograničen je čimbenik u evaluiranju pravog utjecaja respiratorne infekcije kod strojno ventiliranih bolesnika.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Tijekom trogodišnjeg razdoblja respiratorna infekcija utvrđena je kod 106 strojno ventiliranih bolesnika, odnosno bilo je 20 infekcijskih epizoda na 1000 respiratorskih dana.
2. Većina oboljelih primljeni su u JIL zbog bolesti ili poremećaja SŽS-a s posljedičnom nesvijesti i nesposobnosti disanja.
3. Kod svih bolesnika primijenjen je invazivni MV.
4. Respiratorna je infekcija kod većine bolesnika nastupila tijekom drugoga tjedna strojne ventilacije i boravka u JIL-u.
5. Narav i težina osnovne bolesti i stupanj narušenosti organske funkcije su, uz invazivni MV, važni pridonoseći čimbenici za nastanak respiratornih infekcija.
6. Inicijalno visoka vrijednost SAPS II skora upućuje na teško narušeno opće stanje u trenutku prijema u JIL.
7. Vrijednost SOFA skora u vrijeme utvrđivanja infekcije upućuje na organsku disfunkciju nastalu u teškoj osnovnoj bolesti prije nastupa infekcijske komplikacije.
8. Gotovo je trostruko veći broj VAT-a (74 %) nego VAP-a (26 %).
9. Najčešći je uzročnik VAT-a i VAP-a visokorezistentni *Acinetobacter baumannii*, čijoj selekciji i širenju pogoduje neracionalna antimikrobna terapija.
10. Izuzevši radiološki nalaz, između oboljelih s VAT-om i VAP-om nije bilo razlika u vrijednostima kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, SAPS II i SOFA skora.
11. VAT i VAP imali su podjednak utjecaj na trajanje strojne ventilacije i ishod liječenja.
12. Umrlo je gotovo 70 % ispitanika bez značajne razlike između bolesnika s VAT-om i onih s VAP-om.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi učestalost respiratornih infekcija strojno ventiliranih bolesnika, najvažnije rizične čimbenike odgovorne za nastanak tih infekcija, udio VAP-a i VAT-a u ukupnom broju infekcija te trajanje i ishod liječenja bolesnika.

Ustroj studije: Retrospektivna studija.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 106 bolesnika liječenih u JIL-u Klinike za anesteziologiju od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2016. kod kojih se tijekom liječenja zakomplicirao pojavom respiratorne infekcije. Kriterij uključivanja bio je strojna ventilacija dulja od 48 sati te klinička i mikrobiološka potvrda infekcije. Podatci su prikupljeni iz medicinskih zapisa i statistički obrađeni pomoću programa MedCalc.

Rezultati: Učestalost respiratorne infekcije iznosi 8,5 na 1000 BD-a i 20,1 na 1000 respiratorskih dana. Većina bolesnika (50 %) ima poremećaj SŽS-a pri prijemu, 96 % prijašnju antimikrobnu terapiju i svi su na invazivnoj strojnoj potpori. Od ukupnog broja respiratornih infekcija, 74 % bolesnika ima VAT, a preostali dio VAP. Uzročnik je infekcija u 72 % slučajeva *Acinetobacter baumannii*. Nema značajne razlike između VAT-a i VAP-a u odnosu na SAPS II i SOFA skor, vrijeme nastupa infekcije, trajanje terapije i mehaničke ventilacije, duljinu boravka u JIL-u i ishodu liječenja.

Zaključak: Pojavi respiratornih infekcija skloni su bolesnici s primarnim poremećajem svijesti i dugotrajno ovisni o respiratoru. Narušenost općeg stanja pridonosi nastanku infekcijskih komplikacija bolesnika, a nepotrebna antimikrobna terapija pogoduje selekciji i širenju rezistentnih uzročnika. Nerazmjer u pojavnosti VAT-a i VAP-a posljedica je teškoća u dijagnostici tih stanja, izuzme li se radiološki nalaz, infekcije se ne razlikuju po utjecaju na tijek i ishod liječenja bolesnika.

Ključne riječi: strojna ventilacija, respiratorne infekcije, VAT, VAP, rizični čimbenici

9. SUMMARY

RESPIRATORY INFECTIONS IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS

Objectives: The aim of this study was to determine the frequency of respiratory infections in mechanically ventilated patients, the most important risk factors responsible for the occurrence of the infections, the share of VAT and VAP in the total number of infections and the duration and outcome of the treatment.

Study design: Retrospective study.

Participants and methods: The study included 106 patients treated in the ICU Clinic for Anesthesiology from 1st January 2014 to 31st December 2016. The treatment was complicated by the onset of respiratory infection. The inclusive criteria were machine ventilation longer than 48 hours and clinical and microbiological confirmation of the infection. The data were collected from medical records and statistically processed using MedCalc programme.

Results: The frequency of respiratory infections is 8.5 per 1000 patient days, i.e. 20.1 per 1000 respirator days. Most patients (50%) have a CNS disorder upon reception, 96% have prior antimicrobial therapy. All patients receive invasive machine support. Of the total number of respiratory infections, 74% of patients have VAT and the rest have VAP. The cause of infection in 72% of cases is *Acinetobacter baumannii*. There is no significant difference between VAT and VAP in relation to SAPS II and SOFA scores, time of the onset of the infection, duration of therapy and mechanical ventilation, the length of stay in the ICU and the outcome of the treatment.

Conclusion: Respiratory infections are common in patients with primary disturbance of consciousness and long-term respiratory dependence. General state of impaired health contributes to the emergence of infections in patients, and unnecessary antimicrobial therapy favours the selection and dissemination of resistant agents. The disproportion in the occurrence of VAT and VAP is a consequence of difficulties in diagnosing these conditions. Finally, if radiological findings are excluded, infections are not different in terms of the course and outcome of the treatment.

Key words: mechanical ventilation, respiratory infection, VAP, VAT, risk factors

10. LITERATURA

1. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: Thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 1): S59–66.
2. Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med*. 2013;126(6): 542–549.
3. Hubner Dalmora C, Deutschendorf C, Nagel F, Pires dos Santos R, Lisboa S. Defining ventilator-associated pneumonia: a (de) construction concept. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2): 81–86.
4. Afshari A, Pagani L, Harbarth S. Year in review 2011: Critical care - infection. *Crit Care*. 2012;16: 242–247.
5. Ashok Kalanuria A, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18(2): 208.
6. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med*. 2015;41(1): 34-48.
7. Chastre J, Fagon JY. State of the art: ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:867–903.
8. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, i sur. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6): 2115-21.
9. Nseir S, Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(3): 212–214.
10. Craven DE, Hudcova J, Craven KA, Scopa C, Lei Y. Antibiotic treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: to treat or not to treat? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5): 532-41.
11. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 388–416.
12. Abu-Salah T, Dhand R. Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update. *Adv Ther* 2011; 28: 728–747.

13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer Lbi sur. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5): 575-82.
14. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J*. 2006;82(965): 172–178.
15. Jukić M i sur. *Intenzivna medicina*. 1. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
16. Donald E Craven. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? *Critical Care*. 2008;12: 157.
17. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50(6): 725-39.
18. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6): 990-1007.
19. Boisvert AA, Cheng MP, Sheppard DC, Nguyen D. Microbial Biofilms in Pulmonary and Critical Care Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9): 1615-23.
20. Bonten MJ1, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8): 1141-9.
21. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa Di sur. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6): 433-40.
22. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G i sur. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8): 915-36.
23. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5): 309– 332.
24. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117: 1885– 1905.

25. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, i sur. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Crit Care Med.* 2013;41(11): 2467– 2475.
26. Kollef MH. Ventilator-associated complications, including infection-related complications: the way forward. *Crit Care Clin.* 2013;29(1): 33– 50.
27. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, i sur. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10): 867-73.
28. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
29. Martin-Loeches I, Poveda P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, i sur. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11): 859-68.
30. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, Needham DM, Lubomski LH, Hyzy RC, i sur. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4): 305-14.
31. Arabi Y1, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2008;12(5): 505-12.
32. Banck M, Walther S, Karlstrom G, Nolin T, Sjoberg F, Samuelsson C. There are more male than female patients within intensive care. But it is still unclear whether there are gender inequalities in Swedish intensive care or not. *Lakartidningen.* 2014;111(9–10):388–90.
33. Sachdeva D, Singh D, Loomba P, Kaur A, Tandon M, Bishnoi I. Assessment of surgical risk factors in the development of ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients: Alarming observations. *Neurol India* 2017;65: 779-84.
34. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg.* 2012;78(1): 1-8.

35. Bielen K, 's Jongers B, Malhotra-Kumar S, Jorens PG, Goossens H, Kumar-Singh S. Animal models of hospital-acquired pneumonia: current practices and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2017; 5(6): 132.
36. Abdallah MS, Madi AF, Rana MA. The Best Use of Systemic Corticosteroids in the Intensive Care Units, Review. *J Steroids Hormon Sci.* 2015;6: 149.
37. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70(10): 984-9.
38. Frutos-Vivar F, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation: why are we still looking for alternative methods? *Med Intensiva.* 2013;37(9): 605-17.
39. Nseir S, Poveda P, Salluh J, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Is there a continuum between ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med.* 2016;42(7): 1190-2.
40. Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3): 187-93.
41. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, i sur. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J.* 2002;20(6): 1483-9.
42. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, i sur. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8): 2360-8.
43. Inchai J, Pothirat C, Bumroongkit C, Limsukon A, Khositsakulchai W, Liwsrisakun C. Prognostic factors associated with mortality of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care.* 2015;3 :9.
44. Garnacho-Montenero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA i sur. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005;31(5): 649-55.

45. Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2010; 104(3): 325-336.

11. ŽIVOTOPIS

Sunčica Krauz, studentica 6. godine medicine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

Tel: +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

6. 11. 1992., Virovitica

Adresa:

A. M. Reljkovića 54, 43290 G. Polje

Tel: +385977402695

E-mail: skrauz@mefos.hr

OBRAZOVANJE

1999. – 2007.: Osnovna škola Ivana Nepomuka Jemeršića u Grubišnom Polju

2007. – 2011.: Gimnazija Bartola Kašića u Grubišnom Polju, opća gimnazija

2011. – 2017.: Medicinski fakultet u Osijeku, Studij medicine.